

課題番号 34

画像バイオマーカーを用いた口腔フレイルの認知機能に 与える影響に関する研究

[1] 組織

代表者：阪本 真弥

(東北大学大学院歯学研究科)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

村中 美千帆 (東北大学病院)

Benjamin Thyreau (東北大学スマート・
エイジング学際重点研究センター)

富田 尚希 (東北大学病院)

高野 由美 (東北大学病院)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

加齢に伴う可逆的な身体的、心理的虚弱を指す「フレイル」が認知機能の低下の増悪因子として注目され、口腔嚥下機能の低下を示す「オーラルフレイル」は低栄養を惹起することによりフレイルの進行に関与する。近年、オーラルフレイルが軽度認知障害患者群で頻度が高く、認知機能の低下にも影響しうることが大規模疫学研究で報告された(Watanabe Y. Geriatr Gerontol Int. 2018)。オーラルフレイルは残存歯数などの咬合状態、咀嚼能力や舌機能、口腔乾燥など複数の項目により評価される。一方、残存歯数や咀嚼機能は、画像検査によって得られる咀嚼筋の横断面積と関連することから、本研究では「オーラルフレイル」が低栄養や筋力学的衰退を介して認知症を惹起するという仮説(口腔—加齢—脳相関)を画像バイオマーカーのアプローチから検証することを目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

申請者らは歯科領域の画像診断を専門としており、これまでに医用画像から得られる咬筋や唾液腺の指標を用いて口腔機能を客観的に評価する指標の研究を行っており、加齢や疾患による口腔機能の低下には咬筋体積のほかにも耳下腺の体積や信号強度が重要ということを明らかにしてきた(Kojima I, Sakamoto M. Oral Diseases. 2017, Iikubo M, Sakamoto M. Br

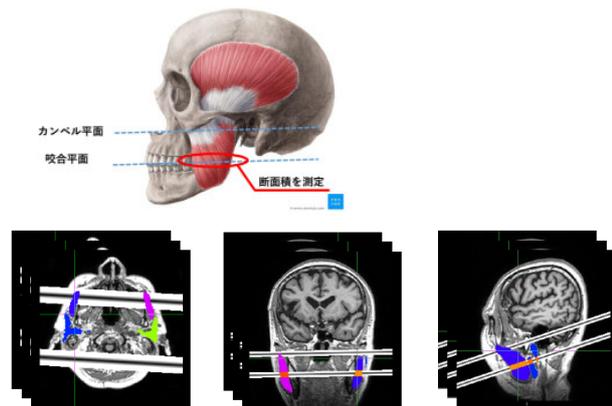
J Radiol. 2008)。この知見をもととして、申請者と加齢研受け入れ教員らは MRI の 3D-T1 強調画像から AI (artificial intelligence) を利用して咬筋と耳下腺を自動で segmentation するソフトの開発を行い、東北大学病院加齢・老年病科を物忘れを主訴に受診した患者の計約 300 人の咬筋断面積、耳下腺信号を算出した。これらの画像口腔機能指標と診療記録から得られた各被験者の認知機能 (MMSE)、年齢、性別などの疫学データなどの関連を調べ、咬筋断面積は加齢に逆相関し、認知機能と有意な正相関があることが分かった。また、AI による 3D-T1 強調画像での咬筋断面積算出の精度を高めビッグデータへの応用を行うため、ソフトウェアによる咬筋断面積の計測を再定義してきた。JPSC-AD 高齢者コホートの頭部 MRI の 3D-T1 強調画像を用いて、鼻翼下縁と両側の耳珠上縁の 3 点をマーカーとした教師データ 256 例をもとに深層学習を行い、カンペル平面を形成する 3 点を自動検出する AI を作成した。既存の深層学習モデルを用いて左右咬筋をセグメントし、カンペル平面から 30mm 尾側に平行移動した平面を咬筋断面積として算出することが容易に可能となった。このプログラムにより得られた咬筋断面積は MMSE と単相関解析で有意な相関 ($P=0.001$) を示し、年齢性別で調整した ANCOVA でも有意な相関 ($P=0.008$) を示した。

今年度は、この咬筋断面積に関して体格の影響を除外する試みを行い、これに関して頻回の打ち合わせを行った。東北大学病院加齢・老年病科を物忘れを主訴に受診した患者の計 349 人の咬筋断面積に対して体格による補正を行うため、この咬筋断面積を身長二乗で割ったものを MCSI (Masseter muscle Cross-sectional area Index) と定義した。また、Free Surfer を用いて 3D-T1 強調画像の脳構造の中で海馬体積を算出した。MSCI と認知機能、左右の海馬体積との単相関を算出した。

MCSI はそれぞれ MMSE ($p=0.002, r=0.205$)、右海馬体積 ($p<0.001, r=0.230$)、左海馬体積 ($p<0.001, r=0.213$) といずれも有意な相関を示した。

年齢、性別、eTIV (Estimated Total Intracranial Volume) で調整した MCSI と認知機能、左右海馬体積との偏相関を算出した。MCSI はそれぞれ MMSE ($p=0.032, r=0.141$)、右海馬体積 ($p=0.047, r=0.130$)、

左海馬体積 ($p=0.167, r=0.090$) と、MMSE、右海馬体積と有意な相関を認めた。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

・もの忘れ患者の咬筋体積と認知機能の関連の検討
本年度は、MRI の 3D-T1 強調画像から自動で咬筋断面積を計測する AI により測定された咬筋断面積に関して、体格による影響を補正するために MCSI という指標を独自に用いた。その結果、MCSI と認知機能の有意な相関が示された。

また、Free Surfer により得られた両側海馬体積との有意な相関が得られ、咬筋の大きさが海馬体積に影響する可能性を示すことができた。これにより、栄養状態や咬合が認知機能に影響を与えている可能性が示された。

・地域住民高齢者における咬筋体積と歯科的因子の関連の検討

本年度は弘前大学より提供された、「弘前市いきいき健診による 3000 人認知症コホート研究」にて取得された約 3000 例の認知機能データや歯科データを加え、咬筋断面積と認知機能の相関に関する検討を行った。解析の結果、咬筋と認知機能との間に正の関係が見られるだけでなく、GDS 尺度によって評価される抑うつ症状及び老研式活動能力指標によって評価される日常生活活動に対して、咬筋が保護的な影響を持つことが判明した。口腔の健康状態においては、咬筋の体積と面積が機能的な歯と残存する歯の数を有意に予測する。さらに、う蝕歯数、歯ぎしり、咀嚼障害、舌圧力とは負の関連があり、口腔の健康状態におけるその潜在的な保護的役割を示していることが示された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により歯学研究科と認知症老年病医学、画像解析システム開発部門との交流が活性化し、効率的に独自性の高いデータを取得することができた。作成した AI により得られたデータに加え、新たな指標

を示すことにより、さらに口腔フレイルと認知機能の関連を明らかにしていく予定である。

本研究の結果は口腔衛生や嚥下訓練による認知症予防および症状改善のための大規模な介入研究へつながる可能性がある。将来的には、高齢者を含めた公衆の食事内容や口腔ケアなどの口腔リテラシーの向上を図り、超高齢化社会である本邦において生活習慣から簡便に認知症リスクを低減させる一助となることが期待される。

さらに今回使用している AI プログラムにより、脳ドックを含めた多様な目的で撮像された MRI 画像から口腔フレイルの可能性のある集団を簡易的に抽出することが容易になる可能性があり、今後の認知症診療、口腔診療の一助となることが期待される。

[4] 成果資料

- ・2023 年 7 月 28 日～8 月 1 日にかけてオランダのアムステルダムで開催された AAIC にて発表を行った。
- ・その他、2 報が論文準備中。